

# 透过肝癌疗法看抗癌药研发的蝶变

报告日期：2018年10月28日

中国人对肝癌肯定不会陌生,因为中国有着庞大的乙肝患者人群。根据世界卫生组织发布的2018年最新全球癌症统计数据,肝癌死亡率已经仅次于肺癌和胃癌,成为死亡率排名第三的癌种,全球每年将有约78.2万人死亡肝癌,其中中国将近有42.2万人。

抗肿瘤药的发展自1943年开始大致经历了三次革命,我们按照治疗策略的不同,可以分为化疗时代(1943-1990s)、靶向药治疗时代(2001~)、免疫治疗时代(2011~)。面对纷繁复杂的抗肿瘤药物靶点和作用机制,我们想利用肝癌的治疗策略,来梳理抗癌药物的发展历程和发展趋势。

## 1. 化疗时代—TACE

1943年,耶鲁大学研究人员利用氮芥对淋巴瘤进行治疗,标志着化疗时代的开始,随后直到1990年代,以环磷酰胺、顺铂、多柔比星、紫杉醇为代表的化疗药物被集中发现和临床上广泛使用。

虽然各种化疗药物抗癌机理不同,但治疗的策略都是杀死快速分裂的细胞,依靠的是肿瘤细胞较正常细胞快速增殖的能力。

迄今能够被临床医师接受的用于肝癌化疗的药物主要有氟尿嘧啶及其衍生物、丝裂霉素、顺铂及其衍生物、阿霉素及其衍生物等,但单药治疗肝癌有效率不超过20%,且不良反应严重。

科学家研究发现，肝肿瘤细胞血供 90~95%是来自肝动脉，而肝正常组织主要由门静脉供应。利用这一生理差异，1972年，科学家发明了肝动脉化疗栓塞术（TACE，如下图所示），将导管选择性插入到肿瘤供血的靶动脉后，以适当的速度注射碘油-化疗药乳剂栓塞肿瘤末端血管，从而导致肝癌的血流明显减少，致使肿瘤缺血，肿瘤局部缺氧和化疗药物来直接杀灭癌细胞。



总体来说，TACE 术只是姑息疗法，可以延长中期肝癌患者 8~10 个月时间。但 TACE 术仍有许多不足之处：

➢ 首先是无法根治肝癌，复发率很高。因为肝肿瘤细胞结节周边部和包膜主要依赖门静脉供血，导致 TACE 治疗后肿瘤包膜下及周边邻近肝组织仍有残留的癌细胞，能够很快建立侧支循环并继续生长，且增殖活性更强。

- 研究表明 TACE 可致癌肿局部缺氧，导致一些低氧诱导因子、促血管生长因子（如 VEGF）的增加，从而促使肿瘤新生血管形成，促进肿瘤复发转移；
- TACE 时碘化油和化疗药物可导致部分无瘤肝组织受损；
- TACE 可导致血液白细胞下降，并且还能引起 T 细胞亚群改变，导致患者免疫功能下降，还形成了新的自身免疫耐受及逃逸，并且促使了肿瘤的复发及转移。

因此 TACE 疗法，绝大多数病人只能接受 2-3 次治疗，之后患者就会复发，进展到肝癌晚期。且近四十年来，TACE 疗法有效性并无提高。

## 2. 靶向药时代—索拉非尼

80 年代致癌基因的发现，使科学家开始尝试开发特异的药物来抑制癌症独有的致癌基因。2001 年第一个小分子靶向药伊马替尼的横空出世，开启了靶向药物治疗的（千军万马奔替尼）时代。

然而格列卫的成功难以复制，因为与其他癌症不同，慢性骨髓性白血病有着单一的病因，因此，仅仅一款靶向药物，就能起到极好的效果。

至于肝癌，相比于 CML、肺癌、乳腺癌就谈不上“运气”了，甚至是“悲催”了。因为在肝肿瘤细胞中检测到的大多驱动基因（TERT, CTNNB1, TP53, AXIN1, ARID1A 和 ARID1B）

在临床上无效。因此只有针对肿瘤血管生成 VEGF 靶点的多靶点靶向药成为了幸运儿。2007 年 11 月 FDA 批准了索拉非尼用于治疗不能手术切除的肝细胞癌，开启了肝癌靶向治疗的时代。对于接受 TACE 几次后又复发的晚期病人，索拉非尼的到来算是带来了福音。

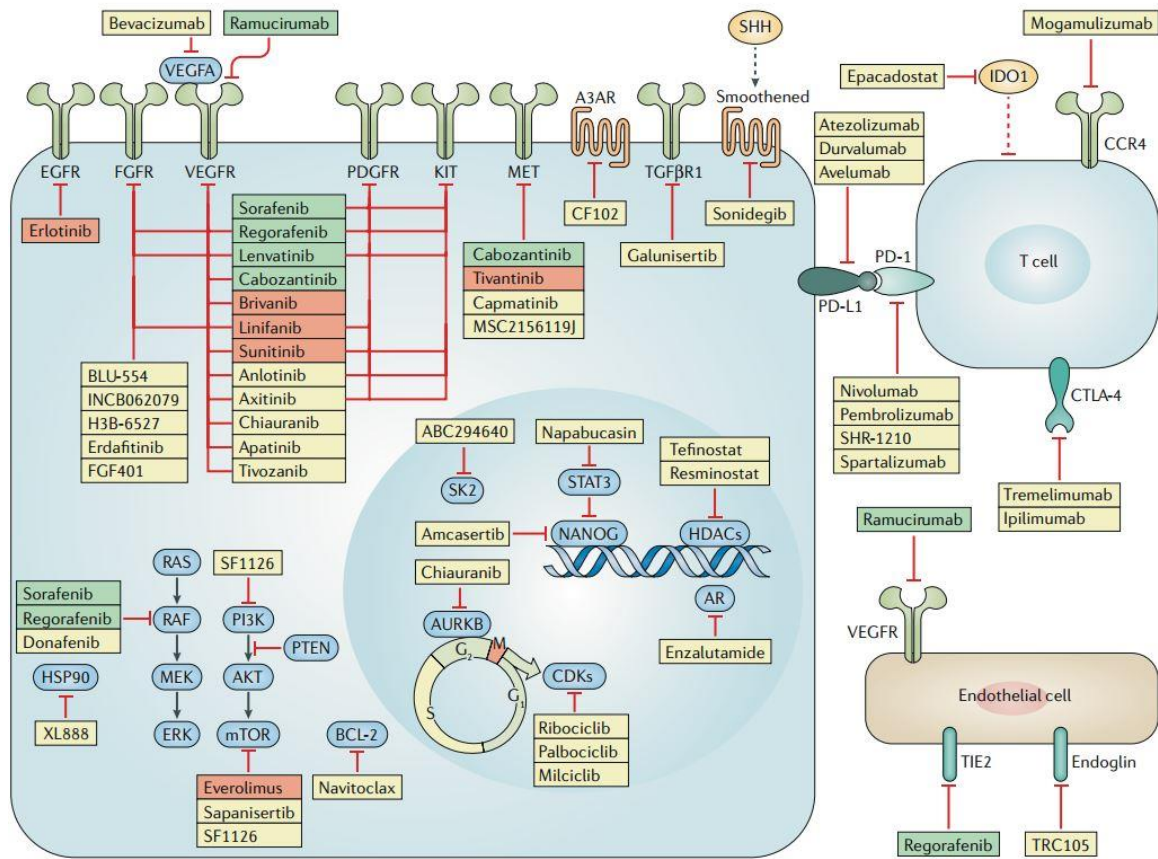
从机理的角度来说，索拉非尼抑制超过 40 多种酪氨酸激酶，包括 VEGFRs、PDGFR  $\beta$ 、RAF1、BRAF，以及 KIT 等靶点，但也至少部分地由于这种药理机制复杂性，目前还没发现对索拉非尼敏感的预测性生物标志物。

尽管如此，各种肝癌靶向药疗效方面也差强人意，统治了 10 多年的一线肝癌治疗药物索拉非尼 VS 安慰剂，OS: 10.7 月 VS 7.9 月。最近刚获批多的仑伐替尼，REFLECT 试验结果表示，仑伐替尼 VS 索拉非尼组，OS: 13.6 月 VS 12.3 月，中位 PFS 分别为 7.3 个月。二线疗法的瑞戈非尼（VEGFR1-3、TIE、PDGFR- $\beta$ 、FGFR-1）OS 方面，10.6 月 VS 7.8 月（瑞戈非尼组 VS 安慰剂组）。

这些已经上市的三个治疗肝癌的靶向药以及 III 期积极临床数据的、卡博替尼、雷莫芦单抗等确实一定程度上延长了晚期的肝癌患者的生命，但总体来说，肝癌的靶向药物确实相比与乳腺癌和肺癌的药物，没有那么的激动人心。

当然肝癌的靶向药物的研发还在继续前进，靶点（机制）包括 A3AR、AR、AURKB、CCR4、CDKs、FGFR、SK2、STAT3、

mTOR 等（如下图所示）。



图：HCC 及其靶信号通路的分子靶向治疗

备注：绿框表示已经获得 III 期积极数据；红框表示 III 期数据未能达到终点；黄框表示在研的肝癌药物。

分子靶向药物的优点很明显，然而耐药产生快得超过抗耐药的新药研发速度是难以避免的困境。含有耐药相关突变体的癌细胞很可能在体内本已有之，经过药物的筛选压力而获得生存优势，因此几乎可以肯定分子靶向药物必然产生耐药。

不断耐药的特性、高昂的药价、极低的适用人群不得不让人对靶向药诟病。即使仅从治疗角度出发，仅靠目前的分子靶向药物策略要获得胜利似乎是无望的。

### 3. 免疫治疗时代—Opdivo

要问现在肿瘤领域最火的是什么,那真是非免疫检查点抑制剂莫属了,以2011年上市的Yervoy为首第一个免疫检查点抑制剂,华华丽丽的拉开了免疫疗法的序幕。当红炸子鸡的PD-1/PD-L1加上今年诺奖夺冠的一把油,那真是红翻了天。

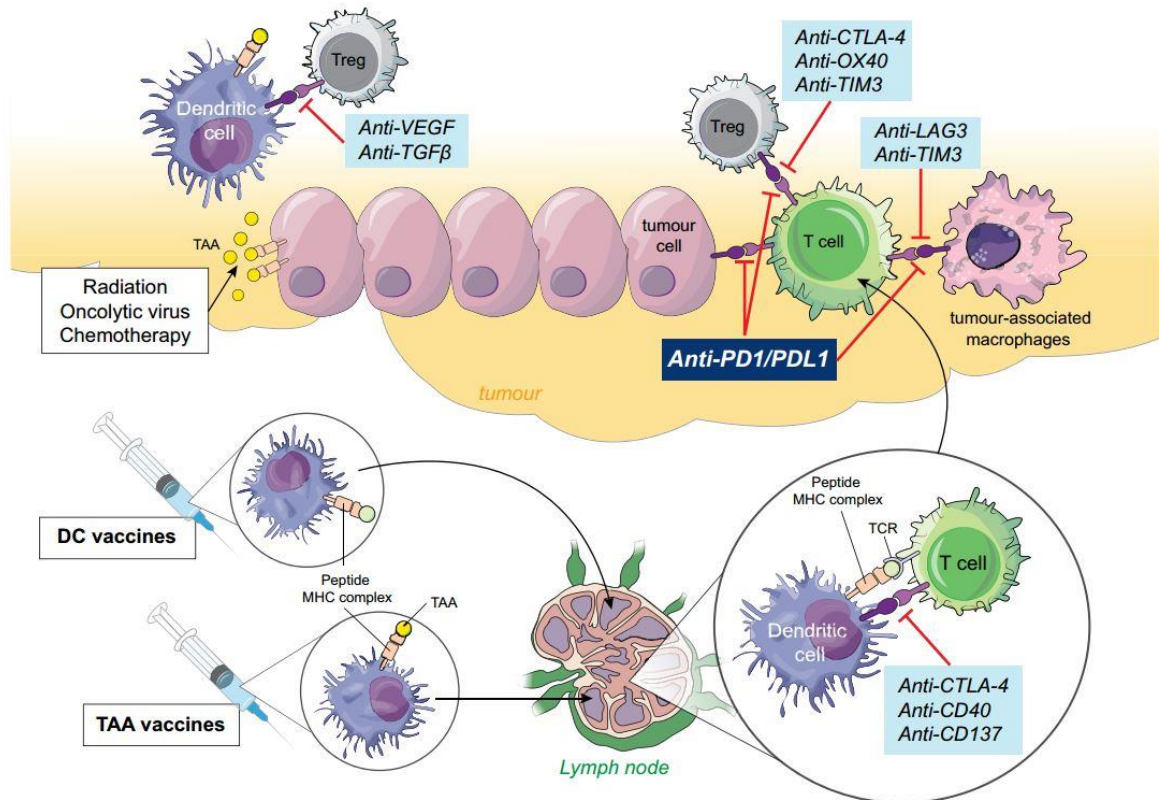
免疫治疗思路是什么,用陈列平教授的说法就是免疫治疗有两个基本的途径,一个是增强免疫反应,这代表了大部分现有免疫治疗的方法,比如IL-2,疫苗,CAR-T治疗,抗CTLA-4等等。另一个就是以抗PD-1/PD-L1为代表的正常化免疫反应,就是把肿瘤微环境中缺陷的免疫反应纠正成正常。

2017年5月24日,百时美施贵宝公司宣布,美国FDA接受了Opdivo用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌(HCC)患者的补充生物制品许可申请(sBLA)。Opdivo的出现,标志着晚期肝癌领域,免疫时代的到来。在CheckMate-040研究中,14.3%的患者治疗后缓解,患者的完全缓解率为1.9%,部分缓解率为12.3%。在所有缓解的患者中,缓解时间范围为3.2至38.2+个月,91%的患者缓解时间达6个月或更长,55%的患者缓解时间达12个月或更长。应该说,Opdivo的出现,让肝癌的治愈变成了可能。

纵使PD-1有万般好,但对肿瘤应答率低(CR仅为1.9%)的现状迫使大药企纷纷绞尽脑汁的提高其ORR。导致PD-1应答率较低的原因主要有以下几个原因:

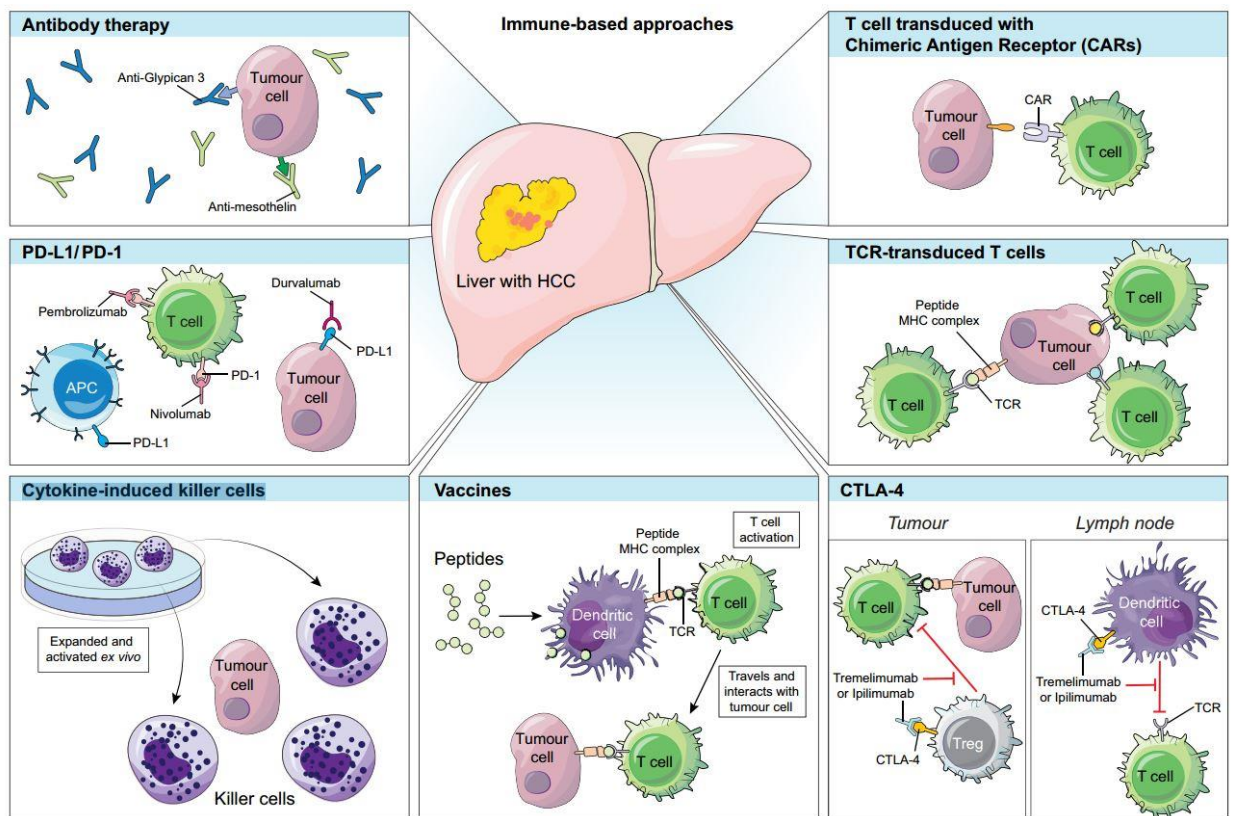
- 没有产生足够多的能杀伤肿瘤的 T 细胞或肿瘤浸润性 T 细胞;
- 杀伤肿瘤的 T 细胞不能识别肿瘤细胞表面的肿瘤抗原;
- 受一些肿瘤微环境的影响, T 细胞被其他机制抑制而失去杀肿瘤的能力。

和其他肿瘤领域类似, 现在的肿瘤研发大潮是将 PD-1 和各种药物或创新技术进行组合。肝癌领域也毫不示弱, 针对这些耐药机制, 肝癌的联合疗法包括不同检查点抑制剂的组合, 以及与溶瘤病毒, 靶向药和消融疗法的组合。具体的联合试验进展可以查阅底部的参考文献, 我们只把联合疗法的策略和思路展现给大家:



注: DC: 树突状细胞;TAA: 肿瘤相关抗原; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞

当然免疫疗法除了咱们的当家花旦 PD1 之外，还有许多针对肝癌在研的疗法如：Anti-Glypican 3 单抗、肿瘤疫苗、溶瘤病毒、TCR-T、CAR-T等。具体每种的治疗的作用机制和临床进展，我们在此就不一一详述，只把概述的治疗策略呈现给大家，如下图所示：



#### 4. 总结

1943 年，第一个肿瘤化疗药物——氮芥

1997 年，第一个抗肿瘤的单抗药物——利妥昔单抗

2000 年，第一个 ADC 药物—Mylotarg

2001 年，第一个小分子抗肿瘤靶向药——伊马替尼

2005 年，第一个 FDA 批准的溶瘤病毒——T-vec



**2009年，第一个双抗药物——Catumaxomab**

**2010年，第一个肿瘤治疗疫苗——Provenge**

**2011年，第一个免疫检查点抑制剂——Yervoy**

**2017年，第一个免疫细胞药物 CAR-T——Kymriah**

以上是我们总结的关于肿瘤领域疗法的一些重要的创新疗法进展,每一种技术或者药物的背后其实代表着每一种不同的抗癌思路。但实际上在我们看来,除了免疫检查点抑制剂外,所有的策略都是利用各种先进的仪器和技术想要在 DNA、RNA、蛋白等水平来越加极致的探索肿瘤细胞和正常细胞的差异,利用这种差异来进行更精准的治疗。无奈,肿瘤细胞如此聪明,目前抗体识别的抗原大于 99% 都不是肿瘤特异的。

但似乎免疫正常化的思路跳出了这个棘手的问题,假设正常人体的 T 细胞已经能智能的识别肿瘤细胞,但究竟什么机制抑制 T 细胞杀伤的能力。科学家们不再钻进肿瘤细胞想搞清楚,这个坏东西是哪条通路或者哪个蛋白异常,而是跳到肿瘤细胞外来仔细审视他的天敌们—T 细胞、巨噬细胞等,想恢复自身的正常免疫机制来杀死这个多变的癌细胞。但在不同的病人个体中,肿瘤用什么分子机制逃避免疫反应,是现在需要下大功夫研究的。

从抗癌药物的研发历程来看,我们没有觉得哪项技术或者哪个药物可以通吃所有的肿瘤,以上的技术在特定的适应症中都有难以超越的生存获益优势。从手术时代、放疗时代、化疗时代、

靶向药时代、免疫时代，一路走来，人类已经不知不觉与癌症进行了上百年的斗争。看似无尽的战争中，在我们看来，是人类不断认知自我、不断进步的过程。

新技术、药物以及新治疗策略还在从容不迫的到来，未来肯定还会有什么更加精彩疗法出现。最后用高瓴资本张磊的话来做结尾：Science is fun, science is cool!

参考文献：

[1] Llovet, Josep M., et al. "Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma." *Nature Reviews Clinical Oncology* (2018): 1.

[2] Greten, Tim F., and Bruno Sangro. "Targets for immunotherapy of liver cancer." *Journal of hepatology* (2017).

[3] Bruix, Jordi, et al. "Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet* 389.10064 (2017): 56-66.

[4] El-Khoueiry, Anthony B., et al. "Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial." *The Lancet* 389.10088 (2017): 2492-2502.

### 免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。